

6/9/1

011472694

WPI Acc No: 1997-450601/199742

XRAM Acc No: C97-143775

Simple preparation of fenofibrate composition - comprises  
mixing particles of fenofibrate and (crosslinked)polyvinyl-pyrrolidone,  
and surface active substances followed by granulation and drying

Patent Assignee: DURACHEMIE GMBH &amp; CO KG (DURA-N)

Inventor: BERNHARD G; KEIL M

Number of Countries: 011 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 793958	A2	19970910	EP 97103306	A	19970228	199742 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1008750 A 19960306

Cited Patents: No-SR.Pub

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 793958	A2	G	5	A61K-009/16	

EP 793958 A2 G 5 A61K-009/16

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IE IT LI LU NL

Abstract (Basic): EP 793958 A

Preparation of fenofibrate composition comprises: (a) mixing particles of fenofibrate (I) with polyvinylpyrrolidone particles, crosslinked polyvinylpyrrolidone particles and optionally additional aiding materials; (b) treating the mixture with an aqueous solution containing one or more surface active substances at at least 1.5 wt.% based on the dry granulate to be prepared; (c) granulating; and (d) drying.

USE - The composition is useful for delivering (I) which is useful for lowering lipid levels.

ADVANTAGE - The process is simpler than prior art methods but gives (I)-compositions with similar therapeutic effectiveness and good bioavailability as obtained from prior art methods.

Dwg.0/0

Title Terms: SIMPLE; PREPARATION; COMPOSITION; COMPRISE; MIX; PARTICLE;  
CROSSLINK; POLY; VINYL; PYRROLIDONE; SURFACE; ACTIVE; SUBSTANCE; FOLLOW;  
GRANULE; DRY

Derwent Class: A14; A96; B05; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/16

International Patent Class (Additional): A61K-009/48

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A04-D05; A12-V01; B04-C03A; B10-G02

Chemical Fragment Codes (M1):

\*02\* F011 F012 F423 H2 H211 H7 H713 H721 J5 J521 L9 L941 M210 M212 M273  
M281 M320 M413 M423 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 R032  
V743 R00546-M

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* G013 G019 G100 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J011 J2 J271 J5 J581 M1  
M121 M131 M150 M210 M213 M232 M272 M281 M313 M321 M331 M340 M342  
M349 M381 M391 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M903 M904 P814  
R032 R07499-M

Polymer Indexing (PS):

&lt;01&gt;

\*001\* 018; G0635 G0022 D01 D12 D10 D23 D22 D31 D41 D51 D53 D58 D75 D86  
F71; H0000; S9999 S1456-R; L9999 L2391; L9999 L2073; M9999 M2073

\*002\* 018; ND01; Q9999 Q7523; Q9999 Q8037 Q7987; K9676-R; K9574 K9483;  
N9999 N7170 N7023

\*003\* 018; N9999 N6439; N9999 N6144; N9999 N6780-R N6655

&lt;02&gt;

\*001\* 018; R24033 G3714 P0599 D01 F70; S9999 S1423 S1401  
\*002\* 018; ND01; Q9999 Q7523; Q9999 Q8037 Q7987; K9676-R; K9574 K9483;  
N9999 N7170 N7023  
\*003\* 018; B9999 B3792 B3747; K9712 K9676  
Derwent Registry Numbers: 0546-U  
Specific Compound Numbers: R07499-M; R00546-M

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

---

© 2002 The Dialog Corporation



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 793 958 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
10.09.1997 Patentblatt 1997/37

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 9/16**

(21) Anmeldenummer: 97103306.3

(22) Anmeldetag: 28.02.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IE IT LI LU NL

(30) Priorität: 06.03.1996 DE 19608750

(71) Anmelder: Durachemle GmbH & Co. KG  
82515 Wolfratshausen (DE)

(72) Erfinder:  
• Keil, Mathias, Dr. rer. nat.  
82538 Geretsried (DE)  
• Bernhard, Georg  
87700 Memmingen (DE)

(74) Vertreter: Beszédes, Stephan G., Dr.  
Patentanwalt,  
Münchener Strasse 80a  
85221 Dachau (DE)

### (54) Verfahren zur Herstellung Von Fenofibrat-Präparaten

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten unter Verwendung von Fenofibrat, oberflächenaktiven Mitteln und Polyvinylpyrrolidon sowie gegebenenfalls 1 oder mehr weiteren Hilfsstoff(en) und unter Anwendung eines Mischens sowie Granulierens und anschließenden Trocknens, bei welchem zunächst Fenofibratteilchen mit Polyvinylpyrrolidon- und quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffteilchen vermischt werden und dann die erhaltene Mischung mit einer wäßrigen Lösung von 1 oder mehr oberflächenaktiven Mittel(n) in einem Mengenanteil von mindestens 1,5 Gew.-%, bezogen auf das herzustellende trockene Granulat, granuliert und das Granulat getrocknet wird.

Dieses Verfahren ist einfacher als die bekannten und führt gleichwohl zu Produkten mit etwa derselben therapeutischen Wirksamkeit wie die der nach den bekannten Verfahren hergestellten.

EP 0 793 958 A2

## B schreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten, durch welches in einfacher Weise Fenofibrat-Präparate mit etwa gleich guter Bioverfügbarkeit und daraus folgend gleich guter Wirkung wie die der nach dem Stand der Technik hergestellten erhalten werden können.

Fenofibrat, mit der chemischen Bezeichnung 2-[4'-(4''-(Chlor)-benzoyl)-phenoxy]-2-{methyl}-propionsäureisopropylester, ist ein bekannter Lipidsenker.

Aus der EP-PS 330 532 ist ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten, bei welchem

(i) das Fenofibrat und ein festes, oberflächenaktives Mittel innig vermischt und hiernach einer gemeinsamen Strahlmühlenbehandlung unterzogen werden

(ii) zu dem erhaltenen Gemisch Lactose und Stärke zugegeben werden,

(iii) das Ganze in Gegenwart von Wasser granuliert und

(iv) bis zur Erzielung eines Granulates, das höchstens 1% Wasser enthält, getrocknet wird,

(v) das Granulat kalibriert wird und

(vi) Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat zugesetzt werden,

bekannt. Es wird behauptet, daß zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Fenofibrates das gemeinsame Mahlen (Comikronisieren) von Fenofibrat und oberflächenaktivem Mittel unerlässlich sei (Seite 2, Zeilen 21 bis 22).

Ferner ist in der DE-PS 35 03 681 ein in Wasser quellbares, wasserunlösliches Polymer, welches mit einer biologisch aktiven Substanz oder einer Substanz, die in vivo in eine solche umgewandelt wird, beladen ist, erhältlich durch Herstellen und Mahlen einer Mischung dieser Substanz mit einem in Wasser quellbaren, wasserunlöslichen Polymer in einem Gewichtsverhältnis der genannten Substanz : Polymer von 1 : 0,1 bis 1 : 100, wobei das Polymer vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose sein kann, beschrieben.

Weiterhin sind aus der DE-PS 31 52 519 Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend eine Wirkstoffschicht mit Bindemitteln und eine wasserdurchlässige poröse Ummantelung, deren neutraler Kern aus inerten Bindemitteln, ausgewählt aus der Gruppe Rohrzucker und Milchzucker, gegebenenfalls Stärke, besteht, und bei denen der neutrale Kern mit einer ersten wirkstoffhaltigen Schicht ummantelt ist, die Fenofibrat und/oder sein Derivate im Gemisch mit einem Bindemittel aus

der Gruppe Talcum, Siliciumdioxid oder deren Gemischen sowie Stearinsäure enthält, und die Granula eine zweite, äußere Schicht aufweisen, die aus einem mikroporösen Mantel besteht, gebildet unter anderen mit Polyvinylpyrrolidon, bekannt.

Außerdem ist in der EP-A1-256 933 ein Verfahren zur Herstellung eines Medikamentes in Körnchenform beschrieben, bei welchem in einer Stufe ein neutraler Kern mit einer äußeren feuchten klebenden Schicht, die unter anderem auf der Basis von Polyvinylpyrrolidon sein kann, angefeuchtet wird und dann in einer weiteren Stufe Fenofibrat-Mikroteilchen auf den angefeuchteten Kern, zweckmäßig durch Aufsprühen, aufgebracht werden und das Ganze getrocknet wird.

Nahezu dasselbe Verfahren betreffen die US-PS 4 800 079 und 4 961 890 sowie die FR-A1-2 602 423.

In der FR-A1-2 617 047 ist ein Fenofibrat-Präparat angegeben, welches Fenofibrat und ein oberflächenaktives Mittel sowie Dimethylisoborbid und gegebenenfalls ein Geliermittel und Excipienten in Kapseln enthält.

Ferner ist aus der GB-PS 931 147 ein Verfahren zur Herstellung einer Retardzubereitung durch Schmelzen von Polyvinylpyrrolidon, Fettsäuren und dergleichen und einem Wirkstoff, Tröpfchenbildung aus der Schmelze, Sprühen und Pelletbildung bekannt.

Weiterhin ist in der US-PS 4 925 672 eine Kombination von Verapamil und Fenofibrat, wobei der Fenofibrat-Teil auch Polyvinylpyrrolidon enthalten kann, beschrieben. Über das Verfahren ist nichts gesagt.

Außerdem sind in "Rote Liste" 1996, Präparat Nr. 58 029 (Normalip pro) Kapseln beschrieben, welche mikronisiertes Fenofibrat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospondidon) und Natriumdodecylsulfat enthalten. Das Herstellungsverfahren ist nicht angegeben, in Fachkreisen ist es jedoch bekannt, daß die Herstellung nach dem Verfahren der oben erörterten EP-PS 330 532 erfolgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten unter Verwendung von Fenofibrat, oberflächenaktiven Mitteln und Polyvinylpyrrolidon sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen und unter Anwendung eines Mischens sowie Granulierens und anschließenden Trocknens, durch welches überraschenderweise einfacher als nach dem Stand der Technik Fenofibrat-Präparate mit etwa gleich guter therapeutischer Wirkung wie die der nach dem Stand der Technik erhaltenen erzielt werden können, zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise ohne gemeinsames Mahlen von Fenofibrat und festen oberflächenaktiven Mitteln erfindungsgemäß erreicht.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten unter Verwendung von Fenofibrat, oberflächenaktiven Mitteln und Polyvinylpyrrolidon sowie gegebenenfalls 1 oder mehr weiteren Hilfsstoff(en) und unter Anwendung eines Mischens sowie Granulierens und anschließenden Trocknens, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß zunächst Fenofibratteilchen mit Polyvinylpyrrolidon- und

quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffteilchen vermischt werden und dann die erhaltene Mischung mit einer wäßrigen Lösung von 1 oder mehr oberflächenaktiven Mittel(n) in einem Mengenanteil von mindestens 1,5 Gew.-%, bezogen auf das herzustellende trockene Granulat, granuliert und das Granulat getrocknet wird.

Vorzugsweise wird als Fenofibrat mikronisiertes verwendet.

Gegenüber der Lehre von EP-PS 330 532, zur Erzielung einer optimalen Bioverfügbarkeit ein gemeinsames Mahlen von Fenofibrat und einem festen oberflächenaktiven Mittel durchführen zu müssen, ist es überraschend, daß dies erfindungsgemäß auch ohne dieses dadurch gelingt, daß das getrennt gemahlene Fenofibrat mit Polyvinylpyrrolidon und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon ohne Mahlen lediglich vermischt wird und diese Mischung mit dem in wäßriger Lösung eingesetzten oberflächenaktiven Mittel granuliert wird und nicht etwa das Granulieren erst nach dem Einbringen des oberflächenaktiven Mittels erfolgt.

Das in Mischung mit dem Fenofibrat vorliegende Polyvinylpyrrolidon ermöglicht erst den Aufbau einer Granulatstruktur beim Besprühen mit der Lösung des/der oberflächenaktiven Mittel[s]. Es ist anzunehmen, daß es auch eine Hydrophilisierung des Fenofibrates bewirkt, was zu einer besseren Resorption und damit Erhöhung der Bioverfügbarkeit führt. Die Mindestmenge des der oberflächenaktiven Mittel[s] ist kritisch, da unterhalb 1,5 Gew.-% kein befriedigendes therapeutisches Ergebnis zu erzielen war. Die verfahrenstechnische Vereinfachung beim erfindungsgemäßen Verfahren gegenüber dem der EP-PS 330 532 liegt hauptsächlich darin, daß erfindungsgemäß alle Hilfsstoffe in einem in ein und derselben Stufe mit dem Fenofibrat vermischt werden können, während beim genannten bekannten Verfahren wegen des zwingend vorgeschriebenen gemeinsamen Mahlens (Co-mikronisierens) des Fenofibrates und des festen oberflächenaktiven Mittels die weiteren Hilfsstoffe zwingend in einer zusätzlichen getrennten Stufe zugemischt werden müssen. Außerdem bedingt beim erfindungsgemäßen Verfahren das Mikronisieren allein des Fenofibrates eine Verringerung des Mikronisiervolumens gegenüber dem gemeinsamen Mikronisieren von Fenofibrat und festem oberflächenaktiven Mittel und damit einen geringeren Energieaufwand.

Auch von der DE-PS 35 03 681 hebt sich das erfindungsgemäße Verfahren grundlegend dadurch ab, daß im Gegensatz zum dort beschriebenen gemeinsamen Mahlen von Wirkstoff und Hilfsstoffen, wie quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Patentanspruch 1, Seite 2, Zeilen 23 bis 33 und Seite 3, Zeilen 34 bis 37), mit der Behauptung, daß die Verminderung der Teilchengröße von Arzneimitteln bei deren getrenntem Mahlen häufig nicht wirksam genug sei (Seite 2, Zeilen 7 bis 10), wie bereits gesagt, ein getrenntes Mahlen des Fenofibrates erfolgt und des gemahlene Fenofibrat mit den Hilfsstoffen nur physikalisch vermischt wird. Ferner ist im

Gegensatz zur DE-PS 35 03 681 mit der Verwendung nur eines wasserunlöslichen Polymers beim erfindungsgemäßen Verfahren die Verwendung des wasserlöslichen Polyvinylpyrrolidones zum Mischen mit dem Fenofibrat unerläßlich, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Auch wird beim erfindungsgemäßen Verfahren das Granulieren mit einem oberflächenaktiven Mittel durchgeführt, welches in der genannten Druckschrift überhaupt nicht verwendet wird.

Dabei sind auch die Produktcharakteristika verschieden, indem beim Verfahren der DE-PS 35 03 681 und der EP-PS 330 532 beim gemeinsamen Mahlen von Wirkstoff und Hilfsstoffen eine Amorphisierung des Wirkstoffes stattfindet, während beim bloßen Mischen beim erfindungsgemäßen Verfahren das Fenofibrat kristallin bleibt, wie es eigene Versuche mit einem Vergleich von unvermahlenem Fenofibrat und allein gemahlenem Fenofibrat ergaben.

Im Gegensatz zur DE-PS 31 52 519, nach welcher sich das Fenofibrat und das Polyvinylpyrrolidon an verschiedenen Stellen befinden, nämlich das erstere in der ersten Schicht und das letztere in der äußeren Schicht, wobei von einem Vermischtsein der beiden keine Rede ist, erfolgt beim erfindungsgemäßen Verfahren ein Vermischen der Fenofibratteilchen mit Polyvinylpyrrolidonteilchen und darüberhinaus quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen. Von der Verwendung von quervernetztem Polyvinylpyrrolidon und einem oberflächenaktiven Mittel ist in der genannten Druckschrift keine Rede. Nach deren Verfahren könnte quervernetztes Polyvinylpyrrolidon gar nicht verwendet werden, weil ausweislich Seite 3, Zeilen 5 bis 51 die Polymere in Lösung aufgebracht werden.

Im Gegensatz zur EP-A1-256 933, nach welcher ein Aufbringen, wie Aufsprühen, von Fenofibrat auf das lediglich als Bindemittel wirkende Polyvinylpyrrolidon durchgeführt wird, er folgt beim erfindungsgemäßen Verfahren ein Vermischen des Fenofibrates mit dem Polyvinylpyrrolidon und darüberhinaus mit quervernetztem Polyvinylpyrrolidon. Dabei besteht auch der Unterschied zu EP-A1-256 933, in welcher kein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet wird, - was nach deren Verfahren sogar ausgeschlossen ist, weil ein in Wasser lösliches Bindemittel verwendet werden muß -, daß beim erfindungsgemäßen Verfahren zwingend quervernetzte Polyvinylpyrrolidonteilchen mit zugemischt werden müssen. Ein noch weiterer Unterschied liegt darin, daß nach dem erfindungsgemäßen Verfahren im Gegensatz zu dem der genannten Druckschrift in einer weiteren Stufe mit einem oberflächenaktiven Mittel granuliert wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren unterscheidet sich von dem der FR-A1-2 617 047 grundlegend darin, daß im ersteren das oberflächenaktive Mittel durch Granulieren eingebracht wird und dies auch nur, nachdem die Fenofibratteilchen mit den Polyvinylpyrrolidon- und quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen vermischt sind. Dabei besteht der weitere Unterschied, daß die beiden letztgenannten Substanzen in der genannten

Druckschrift ganz fehlen.

Von der US-PS 4 925 672, in welcher überhaupt kein Verfahren beschrieben ist, unterscheidet sich die Erfindung grundlegend darin, daß es sich um eine Verfahrenserfindung handelt, wozu noch hinzukommt, daß im Gegensatz zur genannten Druckschrift, in welcher von einem Gehalt an quervernetztem Polyvinylpyrrolidon und einem oberflächenaktiven Mittel keine Rede ist, auch diese Substanzen mit verwendet werden.

Vorzugsweise wird/werden als oberflächenaktive[s] Mittel [ein] anionische[s] verwendet. Dabei ist es bevorzugt, als anionische[s] oberflächenaktive[s] Mittel [ein] Alkalialkylsulfat(e), insbesondere Natriumlaurylsulfat, zu verwenden.

Es ist auch bevorzugt, als Polyvinylpyrrolidon ein solches mit einem K-Wert von 10 bis 96, insbesondere 25 bis 35, zu verwenden.

Ferner ist es bevorzugt, als quervernetztes Polyvinylpyrrolidon ein solches mit einer spezifischen Oberfläche (BET) von 0,1 bis 1,5 m<sup>2</sup>/g, insbesondere 0,5 bis 1,5 m<sup>2</sup>/g, ganz besonders 0,7 bis 1,1 m<sup>2</sup>/g, zu verwenden.

Vorzugsweise wird als Fenofibrat ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  20  $\mu$ m verwendet.

Es ist auch bevorzugt, als Polyvinylpyrrolidon ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  500  $\mu$ m zu verwenden.

Ferner ist es bevorzugt, als quervernetztes Polyvinylpyrrolidon ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  500  $\mu$ m zu verwenden.

Vorzugsweise wird das Fenofibrat in Mengenanteilen von 65 bis 85 Gew.-%, insbesondere 70 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, verwendet.

Ferner ist es bevorzugt, das/die oberflächenaktive(n) Mittel in Mengenanteilen von 1,5 bis 7 Gew.-%, insbesondere 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, zu verwenden.

Es ist auch bevorzugt, das/die oberflächenaktive(n) Mittel in 1 bis 5 gew.-%-iger, insbesondere 2 bis 3 gew.-%-iger, Konzentration einzusetzen.

Weiterhin ist es bevorzugt, das Polyvinylpyrrolidon in Mengenanteilen von 2 bis 6 Gew.-%, insbesondere 3 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, zu verwenden.

Es ist auch bevorzugt, das quervernetzte Polyvinylpyrrolidon in Mengenanteilen von 10 bis 30 Gew.-%, insbesondere 15 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, zu verwenden.

Der/die gegebenenfalls verwendete[n] weitere[n] Hilfsstoff(e) kann/können [ein] in der pharmazeutischen Technik übliche[r] sein. Beispiele sind Stärke, mikrokristalline Cellulose, Lactose und Magnesiumstearat. Das Zumischen dieses/dieser weiteren Hilfsstoffe[s] zum Fenofibrat wird zweckmäßig zusammen mit dem Polyvinylpyrrolidon und quervernetzten Polyvinylpyrrolidon vorgenommen, es kann aber auch in einer späteren oder früheren Phase erfolgen, in welchen Fällen aber die Verfahrensvereinfachung geringer ist.

Nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das erhaltene Granulat in Kapseln, insbesondere Hartgelatine kapseln, gefüllt.

Das Trocknen des Granulates, vorteilhaft bis zu einem Restfeuchtegehalt von höchstens 2,5 Gew.-%, insbesondere höchstens 2,0 Gew.-%, und sein gegebenenfalls erfolgreiches Einfüllen in Kapseln kann/können in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Die so hergestellten Granulate beziehungsweise Kapseln mit ihrer gleich guten Wirkung wie die der nach dem Stand der Technik hergestellten können mit Erfolg therapeutisch, insbesondere als Lipidsenker, verwendet werden.

Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels näher erläutert.

#### Beispiel

Es wurde eine Mischung aus 90 kg mikronisiertem Fenofibrat mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  15  $\mu$ m und dabei 97 bis 95%  $\leq$  5  $\mu$ m, 4,5 kg Polyvinylpyrrolidonteilchen DAB 10 mit einem K-Wert von 27 bis 32 und mit Teilchengrößen von 95%  $\leq$  250  $\mu$ m und dabei 10%  $<$  50  $\mu$ m und 22,5 kg quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen DAB 10 mit einer spezifischen Oberfläche (BET) von 0,9 m<sup>2</sup>/g und mit Teilchengrößen von mindestens 98%  $\leq$  250  $\mu$ m und höchstens 60%  $\leq$  50  $\mu$ m durch ein 0,8 mm Sieb gedrückt und 10 Minuten lang gemischt. Getrennt davon wurde eine Lösung aus 2,475 kg Natriumlaurylsulfat NF 18 und 101,25 kg gereinigtem Wasser bereitet. Die erstgenannte Pulvermischung wurde dann mit der letztgenannten Lösung in einem Wirbelschichtgranulator mit einer Einlaßtemperatur von etwa 20 bis 40°C (Auslaßtemperatur: 20  $\pm$  5°C) granuliert. Das feuchte Granulat wurde in einem Trockner bei einer Einlaßtemperatur von etwa 50  $\pm$  5°C zu einem Restfeuchtegehalt von etwa 1,5  $\pm$  0,5% getrocknet. Das getrocknete Granulat wurde durch ein 0,5 mm Sieb gedrückt. Dann erfolgte noch ein 10 Minuten langes Nachmischen.

Das so erhaltene Granulat wurde in einer Kapselfüllmaschine in opake HS-Hartgelatine kapseln No. 1 mit einer türkisblauen Kappe und einem weißen Körper eingefüllt. Mit dem Granulat mit einem Gesamtgewicht von 119,475 kg wurden 450.000 Kapseln mit einem Kapselinhalt von je 265 mg gefüllt.

Die Bestimmung der wissenschaftlich anerkannten therapeutischen Zielgrößen C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> und AUC ergab keine signifikante Abweichung zwischen dem vorstehend erfindungsgemäß hergestellten Fenofibrat-Präparat und dem nach Beispiel 1 der EP-PS 330 532 hergestellten.

#### **Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten unter Verwendung von Fenofibrat, oberflächenaktiven Mitteln und Polyvinylpyrrolidon sowie gegebenenfalls 1 oder mehr weiteren Hilfsstoff(en)

- und unter Anwendung eines Mischens sowie Granulierens und anschließenden Trocknens, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst Fenofibratteilchen mit Polyvinylpyrrolidon- und quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffteilchen vermischt und dann die erhaltene Mischung mit einer wäßrigen Lösung von 1 oder mehr oberflächenaktiven Mittel(n) in einem Mengenanteil von mindestens 1,5 Gew.-%, bezogen auf das herzustellende trockene Granulat, granuliert und das Granulat trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Fenofibrat mikronisiertes verwendet.
  3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als oberflächenaktive[s] Mittel [ein] anionische[s] verwendet.
  4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als anionische[s] oberflächenaktive[s] Mittel [ein] Alkalialkylsulfat(e), insbesondere Natriumlaurylsulfat, verwendet.
  5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Polyvinylpyrrolidon ein solches mit einem K-Wert von 10 bis 96, insbesondere 25 bis 35, verwendet.
  6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als quervernetztes Polyvinylpyrrolidon ein solches mit einer spezifischen Oberfläche (BET) von 0,1 bis 1,5 m<sup>2</sup>/g, insbesondere 0,5 bis 1,5 m<sup>2</sup>/g, verwendet.
  7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Fenofibrat ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  20  $\mu$ m verwendet.
  8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Polyvinylpyrrolidon ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  500  $\mu$ m verwendet.
  9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als quervernetztes Polyvinylpyrrolidon ein solches mit Teilchengrößen von 100%  $\leq$  500  $\mu$ m verwendet.
  10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man das Fenofibrat in Mengenanteilen von 65 bis 85 Gew.-%, insbesondere 70 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, verwendet.
  11. Verfahren nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man das/die oberflächenaktive(n) Mittel in Mengenanteilen von 1,5 bis 7 Gew.-%, insbesondere 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, verwendet.
  12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man das/die oberflächenaktive(n) Mittel in 1 bis 5 gew.-%-iger, insbesondere 2 bis 3 gew.-%-iger, Konzentration einsetzt.
  13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Polyvinylpyrrolidon in Mengenanteilen von 2 bis 6 Gew.-%, insbesondere 3 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, verwendet.
  14. Verfahren nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man das quervernetzte Polyvinylpyrrolidon in Mengenanteilen von 10 bis 30 Gew.-%, insbesondere 15 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das trockene Granulat, verwendet.
  15. Verfahren nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene Granulat in Kapseln, insbesondere Hartgelatine kapseln füllt.

(19)



Europäisches Patentamt

Eur pean Patent Office

Office européen d s brevets



(11)

**EP 0 793 958 A3**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:  
31.03.1999 Patentblatt 1999/13

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/215**, A61K 9/16

(43) Veröffentlichungstag A2:  
10.09.1997 Patentblatt 1997/37

(21) Anmeldenummer: 97103306.3

(22) Anmeldetag: 28.02.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IE IT LI LU NL

(30) Priorität: 06.03.1996 DE 19608750

(71) Anmelder:  
Durachemie GmbH & Co. KG  
82515 Wolfratshausen (DE)

(72) Erfinder:  
• Keil, Mathias, Dr. rer. nat.  
82538 Geretsried (DE)  
• Bernhard, Georg  
87700 Memmingen (DE)

(74) Vertreter:  
Beszédes, Stephan G., Dr.  
Patentanwalt,  
Münchener Strasse 80a  
85221 Dachau (DE)

**(54) Verfahren zur Herstellung Von Fenofibrat-Präparaten**

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten unter Verwendung von Fenofibrat, oberflächenaktiven Mitteln und Polyvinylpyrrolidon sowie gegebenenfalls 1 oder mehr weiteren Hilfsstoff(en) und unter Anwendung eines Mischens sowie Granulierens und anschließenden Trocknens, bei welchem zunächst Fenofibratteilchen mit Polyvinylpyrrolidon- und quervernetzten Polyvinylpyrrolidonteilchen sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffteilchen vermischt werden und dann die erhaltene Mischung mit einer wäßrigen Lösung von 1 oder mehr oberflächenaktiven Mittel(n) in einem Mengenanteil von mindestens 1,5 Gew.-%, bezogen auf das herzustellende trockene Granulat, granuliert und das Granulat getrocknet wird.

Dieses Verfahren ist einfacher als die bekannten und führt gleichwohl zu Produkten mit etwa derselben therapeutischen Wirksamkeit wie die der nach den bekannten Verfahren hergestellten.

**EP 0 793 958 A3**





Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 10 3306

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	EP 0 256 933 A (ETHYPHARM SA) 24. Februar 1988 *s. Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 45 mit Seite 3, Zeilen 1-27* ---	1-15	A61K31/215 A61K9/16
Y	US 4 895 726 A (CURTET BERNARD ET AL) 23. Januar 1990 *s. Zusammenfassung, Spalte 1, Zeilen 35-65 und Spalte 2, Zeilen 9-20* ---	1-15	
A	SHEU, MING THAU ET AL.: "Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems" INT. J. PHARM., Bd. 103, Nr. 2, 1994, Seiten 137-146, XP002091325 *s. Zusammenfassung sowie experimentellen Teil* -----	1-15	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>27. Januar 1999</b>	Prüfer <b>Stoltner, A</b>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtfachliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>Δ : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EP 0 793 958 A3 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 97 10 3306

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27-01-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0256933 A	24-02-1988	FR 2602423 A	12-02-1988
		AU 601462 B	13-09-1990
		AU 7660387 A	11-02-1988
		CA 1293194 A	17-12-1991
		DE 3779009 A	17-06-1992
		DK 411887 A	09-02-1988
		GR 3004698 T	28-04-1993
		JP 2571693 B	16-01-1997
		JP 63048212 A	29-02-1988
		NO 174876 B	18-04-1994
		US 4800079 A	24-01-1989
		US 4961890 A	09-10-1990
US 4895726 A	23-01-1990	FR 2627696 A	01-09-1989
		AU 614577 B	05-09-1991
		AU 2982889 A	31-08-1989
		CA 1322529 A	28-09-1993
		EP 0330532 A	30-08-1989
		ES 2054040 T	01-08-1994
		GR 3006798 T	30-06-1993
		JP 1254624 A	11-10-1989
		JP 1984294 C	25-10-1995
		JP 7014876 B	22-02-1995

EPU FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82